

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

549 323

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
30. September 2004 (30.09.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2004/082699 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 35/78**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/002839

(22) Internationales Anmeldedatum:  
18. März 2004 (18.03.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
103 11 920.5 18. März 2003 (18.03.2003) DE  
103 11 921.3 18. März 2003 (18.03.2003) DE  
103 31 750.3 14. Juli 2003 (14.07.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): **KEYNEUROTEK AG** [DE/DE]; ZENIT-Techno-  
logiepark, Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **STRIGGOW, Frank**  
[DE/DE]; Domblick 49a, 39175 Gerwisch (DE).  
**SCHMIDT, Werner** [DE/DE]; Königsborner Str. 4,  
39114 Magdeburg (DE). **MACK, Till** [DE/DE]; Leib-  
nizstr. 10, 39104 Magdeburg (DE).

(74) Anwälte: **BEST, Michael** usw.; Lederer & Keller, Prinzre-  
gentenstr. 16, 80538 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,  
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,  
CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,  
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,  
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,  
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,  
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,  
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,  
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,  
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-  
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: USE OF INCENSE OR HYDROGENATION PRODUCTS FOR PREVENTING AND/OR TREATING A CEREBRAL  
ISCHEMIA AND/OR CEREBRAL TRAUMATIC LESION

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON WEIHRAUCH ODER SEINEN HYDRIERUNGSPRODUKTEN ZUR PROPHY-  
LAXE UND/ODER BEHANDLUNG VON ZEREBRALER ISCHÄMIE UND/ODER SCHÄDEL/HIRNTRAUMA

(57) Abstract: The invention relates to the use of incense hydrogenation products (olibanum), the hydrogenated components thereof, the derivatives thereof, the physiologically tolerable salts thereof and hydrated incense extracts for producing a drug used for preventing and/or treating a cerebral ischemia, cerebral traumatic lesion and/or the Alzheimer's disease. Said invention also relates to the use of the incense, the extracts thereof, the substances contained therein, the physiologically tolerable salts thereof, the derivatives thereof and the physiologically tolerable salts of said derivatives, pure boswellic acids, tirucallic acids and other triterpenes, the physiologically tolerable salts thereof, the derivatives thereof and the physiologically tolerable salts of said derivatives for producing a drug for preventing and/or treating a cerebral ischemia and/or cerebral traumatic lesion.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung der Hydrierungsprodukte von Weihrauch (Olibanum), dessen hydrierten Inhaltsstoffen sowie physiologisch annehmbaren Salzen und Derivaten davon sowie von hydrierten Weihrauchextrakten zur Herstellung eines Arzneimittels zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung von zerebraler Ischämie, Schädel/Hirntrauma und/oder Alzheimer-Krankheit. Erfindungsgemäss wird ferner die Verwendung von Weihrauch, Weihrauchextrakt, in Weihrauch enthaltenen Substanzen, ihren physiologisch annehmbaren Salzen, ihren Derivaten und deren physiologischen Salzen, reine Boswellinsäuren, Tirucallensäuren oder andere Triterpene, ihre physiologisch annehmbaren Salze, Derivate oder deren Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung von zerebraler Ischämie und/oder Schädel/Hirntrauma zur Verfügung gestellt.



WO 2004/082699 A2

---

**Verwendung von Weihrauch oder seinen Hydrierungsprodukten zur Prophylaxe und/oder Behandlung von zerebraler Ischämie und/oder Schädel/Hirntrauma**

---

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Weihrauch oder Bestandteilen davon, die gegebenenfalls hydriert sein können, zur Prophylaxe und/oder Behandlung von zerebraler Ischämie und/oder Schädel/Hirntrauma. Darüber hinaus wurde gefunden, daß die Hydrierungsprodukte des Weihrauchs bzw. der Bestandteile davon besonders vorteilhaft bei der Prophylaxe und/oder Behandlung der Alzheimer-Krankheit sind.

Die Erfindung betrifft damit insbesondere die Verwendung der Hydrierungsprodukte von Weihrauch (Olibanum), dessen hydrierten Inhaltsstoffen sowie physiologisch annehmbaren Salzen und Derivaten davon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von zerebraler Ischämie, Schädel/Hirntrauma und/oder Alzheimer-Krankheit. Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung von Weihrauch oder Bestandteilen des Weihrauchs zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von zerebraler Ischämie und/oder Schädel/Hirntrauma (traumatic brain injury, TBI).

Als Ischämie wird die Unterbrechung der Blutversorgung von Zellen, Geweben oder Organen bezeichnet. Diese Situation ist insbesondere dann kritisch, wenn eine kontinuierliche Versorgung mit Sauerstoff und/oder Nährstoffen (z.B. Glucose) notwendig ist. Dies gilt insbesondere für das zentrale Nervensystem (ZNS), da gerade Nervenzellen extrem empfindlich auf eine Unterbrechung der Sauerstoff- und Glucoseversorgung reagieren. Bereits eine kurzzeitige Ischämie, z.B. infolge eines Schlaganfalls oder eines Herzinfarkts, führt zum neuronalen Zelltod in den betroffenen Hirnarealen.

Die zellulären Mechanismen Ischämie-bedingter Schädigungsprozesse sind vielschichtig und in ihrer Komplexität bisher nur ungenügend verstanden. Daher sind wirkungsvolle Maßnahmen zur Prävention und Therapie problematisch.

Unter Schädel/Hirntrauma versteht man eine kombinierte Verletzung von Kopfschale, Schädel und Hirn, wobei die äußere Bedeckung unter Umständen intakt bleibt. Allgemein wird zwischen offenem Schädel/Hirntrauma und gedecktem Schädel/Hirntrauma

unterschieden, wobei bei einem offenen Schädel/Hirntrauma die Dura zerstört ist, so daß Liquor und/oder Hirnsubstanz austritt. Hiervon unterschieden wird das stumpfe oder gedeckte Hirntrauma, bei dem die Dura nicht zerstört wird.

Die mit einem Schädel/Hirntrauma verbundenen Verletzungen des Schädels und/oder des Gehirns führen zu einer intrakraniellen Druckerhöhung und damit zu einer Schädigung verschiedener Hirnareale. Derart indizierte neuronale Schädigungsprozesse können kognitive, physische und psychische Eigenschaften des Patienten beeinflussen, wobei die zellulären Mechanismen traumatischer Schädigungsprozesse vielschichtig sind und in ihrer Komplexität bisher nur ungenügend verstanden werden.

Es sind zwar verschiedene Behandlungsmethoden bei zerebraler Ischämie oder Schädel/Hirntrauma bekannt, es besteht jedoch ein erheblicher Bedarf nach einer Behandlungsmethode, die insbesondere das Absterben von Nervenzellen und im Falle eines Schädel/Hirntraumas insbesondere auch das Auftreten von Trauma-induzierten Läsionen verhindert.

Die Alzheimer-Krankheit ist eine Degenerationskrankheit mit morphologischen und biochemischen Veränderungen von Gehirnarealen. Sie stellt eine fortschreitende Großhirnrindenatrophie mit senilen Plaques, Degeneration von Neurofibrillen und kongophiler Angiopathie dar. Die Symptome der Alzheimer-Krankheit sind unter anderen Desorientiertheit mit Störungen kognitiver Fähigkeiten, Gedächtnisschwund, totale Regression bis zur Demenz. Biochemisch ist unter anderen eine Störung des kortikalen cholinergen Systems mit einer Verminderung der Cholinacetylase (reduzierte Acetylcholinsynthese) nachweisbar.

Die Ursachen für die Entstehung der Alzheimer-Krankheit sind unklar, diskutiert werden vor allem genetische, metabolische oder sogar "Slow-virus-infections". Bisher stehen keine gezielt wirkenden Therapeutika zur Verfügung. Die therapeutischen Möglichkeiten erstrecken sich v.a. auf die Linderung krankheitsbedingter Symptome. Zur Behandlung von Alzheimer-Krankheit wird beispielsweise der Cholinesterase-Hemmstoff Tacrin eingesetzt, der die kognitiven Leistungen verbessern soll. Eine Therapie mit diesem Wirkstoff ist jedoch wegen seiner geringen Ansprechrate und seinen starken Nebenwirkungen bei Langzeittherapie unbefriedigend. Es besteht deshalb ein starker Bedarf nach einer Behandlungsmethode, die zumindest das Fortschreiten der Hirnatrophie bei Alzheimer-

Patienten verzögert. Weiterhin besteht ein Bedarf nach einem Arzneimittel, dessen Wirkstoff eine hohe Verfügbarkeit am Zielorgan (Gehirn) aufweist und hierbei vor allem bei der Langzeittherapie gut verträglich ist.

Die Verwendung von Weihrauch ist bereits in der Volksmedizin zur Behandlung verschiedenster Krankheiten, insbesondere von Entzündungen und von Rheumatismus, bekannt, vor allem in der chinesischen und indischen Volksmedizin.

Unter Weihrauch oder Olibanum wird ein Gummiharz verstanden, das aus der Rinde der in Arabien und Somalia beheimateten Bäume *Boswellia carteri*, *Boswellia serrata* und anderen Arten erhalten werden kann. In dem Harz sind in der Regel 5 bis 9% des Olibanumöls (oder Weihrauchöls), 15 bis 16% Harzsäuren, 25 bis 30% etherunlösliche Verbindungen und 45 bis 55% etherlösliche Verbindungen enthalten, insbesondere die triterpenoiden Boswellinsäuren, hauptsächlich  $\beta$ -Boswellinsäure. Boswellinsäure wird in der Literatur häufig auch als Boswelliasäure bezeichnet.

Als Weihrauch oder Olibanum wird häufig auch eine Mischung der Harze der Balsambaumgewächse *Boswellia sacra* (Südarabien), *Boswellia carteri* und *Boswellia frereana* (beide Somalia) bezeichnet. Auch der indische Weihrauch ("Salai Guggal") ist bekannt, der aus Extrakten des Harzes von *Boswellia serrata* (Indien) gewonnen wird. Bei Salai Guggal handelt es sich um ein pflanzliches Vielstoffgemisch. Es enthält ätherische Öle (verschiedene Mono-, Di- und Sesquiterpene), Schleime (u.a. Galaktose, Arabinose, Mannose, Xylose) und die, nach heutigem Wissensstand pharmakologisch wirksamen Harzstoffe (pentazyklische und tetrazyklische Triterpene, Boswellinsäuren bzw. Tirucallensäuren). Nach Extraktion mit lipophilen Lösungsmitteln nach speziellen Verfahren (s. u.) wird ein sog. "standardisierter indischer Weihrauchtrockenextrakt" erhalten.

Pardhy & Bhattacharyya berichten in Ind. J. Chem., 16 b: 176-178, 1978, daß *Boswellia serrata* im wesentlichen die folgenden Inhaltsstoffe enthält:  $\beta$ -Boswellinsäure, Acetyl- $\beta$ -boswellinsäure, Acetyl-11-keto- $\beta$ -boswellinsäure, 11-Keto- $\beta$ -boswellinsäure und zu geringeren Anteilen  $\alpha$ - und  $\beta$ -Boswellinsäure sowie die Tirucallensäuren.

In neuerer Zeit wurden mehrere medizinische Anwendungen für Weihrauch oder Weihrauchextrakt und insbesondere für Boswellinsäure und deren Derivate gefunden.

So berichtet die WO 90/01937, daß  $\alpha$ -Boswellinsäureacetat und  $\beta$ -Boswellinsäureacetat und deren Analoge Topoisomerase-I und Topoisomerase-II hemmen. Daher schlägt diese Druckschrift vor, die Verbindungen zur Behandlung von verschiedenen Krebsarten einzusetzen.

Die DE-A 42 01 903 und die dazu äquivalente EP-A 552 657 offenbaren, daß reine Boswellinsäure, physiologisch annehmbare Salze davon, Derivate davon und Salze der Derivate oder eine Boswellinsäure-enthaltende pflanzliche Zubereitung Entzündungsvorgänge bekämpfen können, die durch gesteigerte Leukotrienbildung hervorgerufen werden. Daher schlagen diese Druckschriften vor die Verbindungen insbesondere zur Behandlung von entzündlichen Gelenkerkrankungen, epidermalen Läsionen, allergischem und chronischem Asthma, Endotoxinschock, entzündlichen Darmerkrankungen und chronischer Hepatitis zu verwenden.

Die DE-A 44 44 288 und die dazu äquivalente EP-B 0 796 103 offenbaren, daß Weihrauch, Weihrauchextrakte, in Weihrauch enthaltene Substanzen, ihre physiologisch annehmbaren Salze, ihre Derivate und deren physiologischen Salze, reine Boswelliasäure, ein physiologisch annehmbares Salz, ein Derivat und ein Salz des Derivats bei der Behandlung der Alzheimer-Krankheit eingesetzt werden können.

Die DE-A 44 45 728 verwendet reine Boswellinsäure, physiologisch annehmbare Salze davon, Derivate davon oder Salze der Derivate sowie pflanzliche Zubereitungen, die eine Boswellinsäure enthalten, zur Behandlung von Hirntumoren.

Die WO 97/07796 verwendet Boswelliasäure, ein physiologisch annehmbares Salz, ein Derivat, ein Salz des Derivats oder eine Boswelliasäure-enthaltende pflanzliche Zubereitung für die Prophylaxe und/oder die Bekämpfung von Krankheiten, die durch gesteigerte Leukozytenelastase- oder Plasminaktivität hervorgerufen werden. Daher schlägt diese Druckschrift vor die Verbindungen bei der Behandlung von Krankheiten wie beispielsweise Lungenemphysem, akutes Atemnotsyndrom, Schocklunge, zystische Fibrose, chronische Bronchitis, Glomerulonephritis und rheumatische Arthritis sowie ferner zur Hemmung des Wachstums und Metastasenbildung vieler Krebsarten einzusetzen.

Die WO 02/15916 und die prioritätsbegründende DE-A 100 41 217 offenbaren Didydroboswelliasäuren, physiologisch annehmbare Salze davon sowie hydrierte Extrakte

aus Boswellia. Sie schlagen vor diese Verbindungen zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung von unerwünschten körperlichen und seelischen Zuständen, insbesondere von somatischen, psychosomatischen und psychischen Erkrankungen wie beispielsweise Entzündungsvorgängen, die durch gesteigerte Leukotrienbildung, Leukozytenelastase- oder Plasminaktivität hervorgerufen werden zu verwenden. Die vorgenannten Erkrankungen sind beispielsweise entzündliche Gelenkerkrankungen, epidermale Läsionen, allergisches und chronisches Asthma, Endotoxinschock, entzündliche Darmerkrankungen, chronische Hepatitis, Lungenemphysem, akutes Atemnotsyndrom, Schocklunge, zystische Fibrose, chronische Bronchitis, Glomerulonephritis und rheumatische Arthritis sowie spezielle Tumore und Tumormetastasen.

Keiner dieser Druckschriften kann entnommen werden, daß Weihrauch oder hydrierte Weihrauchprodukte zur Vorbeugung und Behandlung von zerebraler Ischämie und/oder Schädel/Hirntrauma eingesetzt werden kann. Auch die hervorragenden Eignung hydrierter Weihrauchprodukte zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit ist aus der Literatur nicht herleitbar.

Eine Aufgabe der Erfindung besteht somit darin, ein Arzneimittel zur Verfügung zu stellen, das erfolgreich zur Prävention und/oder Behandlung von zerebraler Ischämie und/oder Schädel/Hirntrauma eingesetzt werden können.

Eine weitere Aufgabe der Erfindung ist es auch, ein Arzneimittel zur Verfügung zu stellen, das eine hohe Bioverfügbarkeit am Zielorgan besitzt und das neben einer ausgezeichneten Wirksamkeit bei der Behandlung der zerebralen Ischämie und des Schädel/Hirntraumas besonders vorteilhaft bei der Behandlung der Alzheimer-Krankheit eingesetzt werden kann.

Diese Aufgaben werden durch den Gegenstand der Patentansprüche gelöst.

Die Erfindung stellt damit zum einen die Verwendung von Weihrauch, Weihrauchextrakten, in Weihrauch enthaltenen Substanzen, ihren physiologisch annehmbaren Salzen, ihren Derivaten und deren physiologisch annehmbaren Salzen, reiner Boswellinsäure, eines physiologisch annehmbaren Salzes der Boswellinsäure, eines Derivats der Boswellinsäure, eines Salzes eines Derivats der Boswellinsäure oder einer Boswellinsäure-enthaltenden pflanzlichen Zubereitung zur Herstellung eines Arzneimittels zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung von Schädel/Hirntrauma und/oder zerebraler Ischämie zur

Verfügung, aber auch die Verwendung der Hydrierungsprodukte von Weihrauchextrakten, in Weihrauch enthaltenen Substanzen, ihren physiologisch annehmbaren Salzen, ihren Derivaten und deren physiologisch annehmbaren Salzen, reiner Boswellinsäure, eines physiologisch annehmbaren Salzes der Boswellinsäure, eines Derivats der Boswellinsäure, eines Salzes eines Derivats der Boswellinsäure oder einer Boswellinsäure-enthaltenden pflanzlichen Zubereitung zur Herstellung eines Arzneimittels zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung von zerebraler Ischämie, Schädel/Hirntrauma und/oder Alzheimer-Krankheit.

Aufgrund ihrer Wirksamkeit bei der Prophylaxe und Behandlung von zerebraler Ischämie können die Arzneimittel vorteilhafterweise auch zur Prophylaxe und Behandlung von zerebralen Schädigungen durch Schlaganfall, Herzinfarkt oder nach einem operativen Eingriff eingesetzt werden.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß Weihrauch, insbesondere Weihrauchextrakte und in Weihrauch enthaltene Substanzen sowie deren Derivate, jeweils gegebenenfalls in der Salzform, und die Hydrierungsprodukte der vorstehenden Verbindungen und Wirkungsgemische hervorragend zur Vorbeugung und/oder Behandlung der zerebralen Ischämie und des Schädel/Hirntraumas geeignet sind.

Anders als in der Literatur angegeben, sind auch nicht nur Weihrauch und Weihrauchextrakte zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit geeignet, sondern auch die vorstehend genannten Hydrierungsprodukte, die darüber hinaus auch noch eine gute Bioverfügbarkeit aufweisen.

Obwohl, wie oben dargestellt, Weihrauch sowie Weihrauchextrakte als traditionelle Naturheilmittel oder als Arzneimittel zur Behandlung von unterschiedlichen seelischen und körperlichen Zuständen bekannt sind, kann der Literatur keine Angabe über die am Zielorgan (Wirkort) vorhandene Verfügbarkeit der darin enthaltenen wirksamen Substanzen entnommen werden. Gerade bei der Prophylaxe und/oder der Behandlung von Krankheiten, die das Gehirn betreffen ist diese sogenannte Bioverfügbarkeit von besonderer Bedeutung. Ein effektiver Wirkstoff sollte nämlich in der Lage sein die Blut/Hirnschranke zu durchdringen, was zu einer Wirkungssteigerung bei gleicher oder geringerer Dosierung des Arzneimittels führen kann. Darüber hinaus muß auch eine ausreichende Resorption im Darm erfolgen.

Als Boswellinsäure werden erfindungsgemäß vorzugsweise Acetyl-11-keto- $\beta$ -boswellinsäure (AKBA), 11-Keto- $\beta$ -boswellinsäure (KBA) und  $\beta$ -Boswellinsäure verwendet.  $\beta$ -Boswellinsäure kann geringe Mengen an  $\alpha$ - oder  $\gamma$ -Boswellinsäure enthalten.  $\beta$ -Boswellinsäure kann auf an sich bekannte Art und Weise aus Boswellinsäure-enthaltenden Pflanzen gewonnen werden, insbesondere aus *Boswellia serrata*. Andere geeignete Boswelliaarten sind *Boswellia papyrifera*, *Boswellia frereana*, *Boswellia carteri*, *Boswellia thurifera* oder *Boswellia glabra*, allerdings können auch andere Vertreter der Boswelliafamilie verwendet werden.

Physiologisch annehmbare Salze der Boswellinsäure sind bevorzugt die Natrium-, Kalium-, Ammonium- und Calciumsalze. Bevorzugte Derivate der Boswellinsäure sind  $C_1$ - $C_6$ -Alkylester, bei denen die Carboxylgruppe der Boswellinsäure mit einem entsprechenden Alkohol verestert wurde. Besonders bevorzugt sind Methylester, Ethylester, *n*-Propylester, *iso*-Propylester, *n*-Butylester, *iso*-Butylester und *tert.*-Butylester. Es ist ebenfalls möglich, daß die Hydroxylgruppe der Boswellinsäure mit einer physiologisch verträglichen Carbonsäure verestert wurde, bevorzugt mit einer  $C_1$ - bis  $C_{20}$ -, insbesondere mit einer  $C_1$ - $C_6$ -Carbonsäure, insbesondere mit Ameisensäure oder Essigsäure. Erfindungsgemäß bevorzugt verwendete Derivate der Boswellinsäure sind  $\beta$ -Boswellinsäureacetat,  $\beta$ -Boswellinsäureformiat,  $\beta$ -Boswellinsäuremethylester, Acetyl- $\beta$ -boswellinsäure, Acetyl-11-keto- $\beta$ -boswellinsäure (AKBA) und 11-Keto- $\beta$ -boswellinsäure (KBA).

Erfindungsgemäß bevorzugt werden für die Herstellung der Arzneimittel zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung von zerebraler Ischämie und/oder Schädel/Hirntrauma pflanzliche Zubereitungen verwendet, insbesondere Weihrauch oder Extrakte von Weihrauch. Die Extrakte enthalten bevorzugt eine oder mehrere der vorstehend genannten Verbindungen.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist damit die Verwendung von Weihrauch oder Weihrauchextrakten, die Boswellinsäure, insbesondere  $\beta$ -Boswellinsäure, enthalten, zur Herstellung eines Arzneimittels zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung von zerebraler Ischämie und/oder Schädel/Hirntrauma.

Boswellinsäuren, insbesondere  $\beta$ -Boswellinsäure, können auf an sich bekannte Art und Weise aus Boswellinsäure-enthaltenden Pflanzen gewonnen werden, insbesondere aus



*Boswellia serrata*. Andere geeignete Boswelliaarten sind *Boswellia papyrifera*, *Boswellia frereana*, *Boswellia carteri*, *Boswellia thurifera* oder *Boswellia glabra*, allerdings können auch andere Vertreter der Boswellia-Familie verwendet werden.

Der erfindungsgemäß verwendete Weihrauch bzw. die erfindungsgemäß verwendeten Weihrauchextrakte (z.B. Salai Guggal) enthalten bevorzugt  $\beta$ -Boswellinsäure und/oder Acetyl- $\beta$ -boswellinsäure und/oder Acetyl-11-keto- $\beta$ -boswellinsäure und/oder 11-Keto- $\beta$ -boswellinsäure.

Pflanzliche Zubereitungen, die erfindungsgemäß bevorzugt zur Herstellung der Arzneimittel zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung von zerebraler Ischämie und/oder Schädel/Hirntrauma eingesetzt werden können, sind kommerziell erhältlich, beispielsweise von der Firma Ayurmedica, Pöcking, beispielsweise unter der Bezeichnung H15. Hierbei handelt es sich um einen lipophilen Extrakt aus *Boswellia serrata*, der als Wirkstoff einen Trockenextrakt aus Olibanum enthält. Das Produkt ist als Tablette bzw. als Granulat erhältlich. Ausweislich der DE-A 44 44 288 enthält eine Tablette 400 mg Trockenextrakt aus Olibanum (4,2-5,9:1), Auszugsmittel: Chloroform/Methanol. 1 g Granulat enthält 500 mg Trockenextrakt aus Olibanum (4,2-5,9:1), Auszugsmittel: Chloroform/Methanol.

Erfindungsgemäß können allerdings auch andere Zubereitungen mit Weihrauchextrakt verwendet werden, insbesondere können erfindungsgemäß auch synthetisch hergestellte oder auf natürliche Art und Weise gewonnene Inhaltsstoffe des Weihrauchs, insbesondere Acetyl-11-keto- $\beta$ -boswellinsäure und/oder 11-Keto- $\beta$ -boswellinsäure und/oder  $\beta$ -Boswellinsäure, gegebenenfalls im Gemisch mit  $\alpha$ - und/oder  $\gamma$ -Boswellinsäure und/oder ein oder mehrere der erfindungsgemäß bevorzugt verwendeten Derivate der Boswellinsäure wie vorstehend beschrieben zur Herstellung des Arzneimittels zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung von zerebraler Ischämie und/oder Schädel/Hirntrauma verwendet werden.

Die erfindungsgemäß bevorzugten Wirkstoffe und Wirkstoffzusammensetzungen, die zur Herstellung der Arzneimittel zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung von zerebraler Ischämie und/oder Schädel/Hirntrauma verwendet werden können, sind beispielsweise in der DE-A 44 44 288 und der DE-A 44 45 728 beschrieben, auf die insoweit Bezug genommen wird. Erfindungsgemäß bevorzugte Boswellinsäuren und

Derivate der Boswellinsäuren sind ebenfalls in der DE-A 42 01 903 beschrieben, auf die insoweit ebenfalls Bezug genommen wird.

Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Wirkstoffe und Wirkstoffzusammensetzungen, die in der DE-A 44 44 288 beschrieben sind.

Erfindungsgemäß bevorzugt wird auch ein Pflanzenextrakt eingesetzt, der aus Weihrauch, beispielsweise durch ethanolische Extraktion, gewonnen wurde.

Erfindungsgemäß kann das Arzneimittel zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung von zerebraler Ischämie und/oder Schädel/Hirntrauma zusätzlich zu den hier definierten, auf Weihrauch basierenden Wirkstoffen noch weitere Wirkstoffe, insbesondere weitere pflanzliche Wirkstoffe, enthalten.

Erfindungsgemäß wurde ebenfalls gefunden, daß die Hydrierungsprodukte des Weihrauchs sehr gut resorbiert werden und die Blut/Hirnschranke ausreichend durchdringen können, so daß eine ausreichende Konzentration der Wirkstoffe im Zielorgan erreicht werden kann, wobei die Aktivität der Produkte im wesentlichen erhalten bleibt, vorteilhafterweise sogar verbessert wird.

Zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Arzneimittels zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung von zerebraler Ischämie, Schädel/Hirntrauma und/oder Alzheimer-Krankheit sind die Hydrierungsprodukte von Weihrauch, seiner Inhaltsstoffe sowie die physiologisch annehmbaren Salze und Derivate dieser Hydrierungsprodukte, aber auch hydrierte Weihrauchextrakte geeignet.

Erfindungsgemäß geeignet sind ferner Hydrierungsprodukte von Boswellinsäure-enthaltenden pflanzlichen Extrakten, Boswellinsäure, physiologisch annehmbaren Salzen der Boswellinsäure, Derivaten der Boswellinsäure, physiologisch annehmbaren Salzen dieser Derivate, Boswellinsäure-enthaltenden pflanzlichen Zubereitungen oder Keto-Boswellinsäure-enthaltenden pflanzlichen Extrakten. Ferner geeignet sind Hydrierungsprodukte von weiteren Inhaltsstoffen des Weihrauchs, wie beispielsweise von der Tirucallensäure oder anderen triterpenoiden Verbindungen, Salzen oder Derivaten davon sowie von pflanzlichen Extrakten, die diese Verbindungen enthalten.

Erfindungsgemäß geeignet sind weiterhin die Hydrierungsprodukte von Acetyl-11-keto- $\beta$ -boswellinsäure, 11-Keto- $\beta$ -boswellinsäure oder  $\beta$ -Boswellinsäure, wobei letztere geringe Mengen an  $\alpha$ - oder  $\gamma$ -Boswellinsäure enthalten kann. Weiterhin erfindungsgemäß geeignet sind Hydrierungsprodukte von  $\beta$ -Boswellinsäureacetat,  $\beta$ -Boswellinsäureformiat,  $\beta$ -Boswellinsäuremethylester, Acetyl- $\beta$ -boswellinsäure, aber auch von den Boswellinsäuren und Derivaten der Boswellinsäuren die in der DE-A 42 01 903 beschrieben sind, auf die insoweit Bezug genommen wird.

Als erfindungsgemäße Hydrierungsprodukte können Dihydroboswellinsäuren, ihre physiologisch annehmbaren Salze, Derivate davon sowie physiologische Salze der Derivate, insbesondere  $\beta$ -Dihydroboswellinsäureacetat,  $\beta$ -Dihydroboswellinsäureformiat,  $\beta$ -Dihydroboswellinsäuremethylester, Acetyl- $\beta$ -dihydroboswellinsäure,  $\alpha$ -Dihydroboswellinsäure, Acetyl- $\alpha$ -dihydroboswellinsäure und Formyl- $\alpha$ -dihydroboswellinsäure verwendet werden.

Erfindungsgemäß geeignet sind ebenso Keto-Dihydroboswellinsäuren, ihre physiologisch annehmbaren Salze, Derivate davon sowie physiologische Salze der Derivate, insbesondere Acetyl-11-keto- $\beta$ -dihydroboswellinsäure, 11-Keto- $\beta$ -dihydroboswellinsäure oder Formyl-11-keto- $\beta$ -dihydroboswellinsäure.

Die erfindungsgemäß verwendbaren Hydrierungsprodukte sind durch Hydrierung, vorzugsweise durch katalytische Hydrierung erhältlich. Die Hydrierung dieser Verbindungen wird in einer dem Fachmann bekannter Weise durchgeführt, vorzugsweise so, daß das Grundgerüst der Verbindung selektiv hydriert wird. Ein solches Verfahren ist beispielsweise in der WO 02/15916 beschrieben.

Zur Herstellung des erfindungsgemäßen Arzneimittels zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung von zerebraler Ischämie und/oder Schädel/Hirntrauma und/oder der Alzheimer-Krankheit kann weiterhin ein hydrierter Pflanzenextrakt, der aus Weihrauch, beispielsweise durch ethanolische Extraktion, gewonnen wird, eingesetzt werden.

Als erfindungsgemäße physiologisch annehmbare Salze der Hydrierungsprodukte werden die Natrium-, Kalium-, Ammonium- und Calciumsalze der oben genannten Verbindungen verstanden. Als Derivate werden insbesondere solche  $C_1$ - $C_6$ -Alkylester der

Dihydroboswellinsäure verstanden, bei denen die Carboxylgruppe der Dihydroboswellinsäure mit einem entsprechenden Alkohol verestert wurde. Solche Dihydroboswellinsäurealkylester sind beispielsweise der Methylester, Ethylester, *n*-Propylester, *iso*-Propylester, *n*-Butylester, *iso*-Butylester und *tert.*-Butylester. Es ist ebenfalls möglich, daß die Hydroxylgruppe der Dihydroboswellinsäure mit einer physiologisch verträglichen Carbonsäure verestert wird, z.B. mit einer C<sub>1</sub>- bis C<sub>20</sub>-, insbesondere mit einer C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Carbonsäure, insbesondere mit Ameisensäure oder Essigsäure.

Pflanzliche Zubereitungen, die zur Herstellung der erfindungsgemäßen Hydrierungsprodukte eingesetzt werden können, sind kommerziell erhältlich, beispielsweise von der Firma Ayurmedica, Pöcking, beispielsweise unter der Bezeichnung H15.

Erfindungsgemäß können allerdings auch Hydrierungsprodukte von anderen Zubereitungen mit Weihrauchextrakt verwendet werden, insbesondere können erfindungsgemäß auch Hydrierungsprodukte synthetisch hergestellter oder auf natürliche Art und Weise gewonnener Inhaltsstoffe des Weihrauchs, insbesondere Acetyl-11-keto- $\beta$ -boswellinsäure und/oder 11-Keto- $\beta$ -boswellinsäure und/oder  $\beta$ -Boswellinsäure, gegebenenfalls im Gemisch mit  $\alpha$ - und/oder  $\gamma$ -Boswellinsäure und/oder ein oder mehrere der erfindungsgemäß bevorzugt verwendeten Derivate der Boswellinsäure, wie vorstehend beschrieben, zur Herstellung des Arzneimittels verwendet werden.

Erfindungsgemäß geeignete Wirkstoffe und Wirkstoffzusammensetzungen, die zur Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittel mit den Hydrierungsprodukten verwendet werden können, sind beispielsweise in der WO 02/15916 beschreiben, auf die insoweit Bezug genommen wird.

Erfindungsgemäß kann das Arzneimittel zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung von zerebraler Ischämie und/oder Schädel/Hirntrauma und/oder der Alzheimer-Krankheit zusätzlich zu den hier definierten, auf Weihrauch basierenden Wirkstoffen noch weitere Wirkstoffe, insbesondere weitere pflanzliche Wirkstoffe, enthalten.

Erfindungsgemäß können allerdings auch Hydrierungsprodukte von anderen Zubereitungen mit Weihrauchextrakt verwendet werden, insbesondere können erfindungsgemäß auch Hydrierungsprodukte synthetisch hergestellter oder auf natürliche Art und Weise

gewonnener Inhaltsstoffe des Weihrauchs, insbesondere Acetyl-11-keto- $\beta$ -boswellinsäure und/oder 11-Keto- $\beta$ -boswellinsäure und/oder  $\beta$ -Boswellinsäure, gegebenenfalls im Gemisch mit  $\alpha$ - und/oder  $\gamma$ -Boswellinsäure und/oder ein oder mehrere der erfindungsgemäß bevorzugt verwendeten Derivate der Boswellinsäure, wie vorstehend beschrieben, zur Herstellung des Arzneimittels verwendet werden.

Da die vorstehenden Weihrauchprodukte und die hydrierten Weihrauchprodukte eine sehr geringe Toxizität aufweisen, ist ihre Verträglichkeit in der Regel gut. Ihre Dosierungen können in Abhängigkeit von der Schwere der zu behandelnden Erkrankung sowie weiteren Faktoren wie der Dauer der Erkrankung, möglichen bekannten Unverträglichkeiten des Patienten, dem Allgemeinzustand des Patienten, etc. von dem behandelnden Arzt leicht gewählt werden. Bevorzugt wird das Arzneimittel erfindungsgemäß derart formuliert, daß es in Einheitsdosen vorliegt, die ein- oder mehrmals täglich, insbesondere ein- bis viermal täglich, bevorzugt oral verabreicht werden können.

Erfindungsgemäß können die Arzneimittel in an sich bekannter Art und Weise für übliche Verabreichungswege formuliert werden, beispielsweise als orale, parenterale, rektale, intranasale, intrakraniale oder intrathekale Verabreichungen. Hier sind orale, parenterale, rektale und intranasale Verabreichungen bevorzugt. Es ist auch möglich, daß die Formulierungen für die Inhalation oder Insufflation ausgestaltet sind. Auch Formulierungen für die intrakraniale oder intrathekale Verabreichung sind möglich.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können beispielsweise in fester, halbfester oder flüssiger Form vorliegen. Beispielsweise können sie in Form von Tabletten, Granulaten oder Kapseln formuliert sein, die neben dem Wirkstoff bzw. dem Wirkstoffextrakt auch pharmazeutisch verträgliche Zusatzstoffe, wie Bindemittel, Füllstoffe, Schmier-, Spreng- oder gegebenenfalls Benetzungsmittel beinhalten, und die beschichtet sein können.

Erfindungsgemäß bevorzugt werden Arzneimittel, die in Form von Tabletten oder Granulaten bzw. Pellets vorliegen, wobei die Granulate oder Pellets in der Regel in üblichen Kapseln vorliegen. Die Granulate bzw. Tabletten enthalten neben dem Wirkstoff bzw. dem Wirkstoffextrakt übliche pharmazeutisch verträgliche Zusatzstoffe wie Bindemittel, z.B. vorgelatinisierte Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon oder Hydroxypropylmethylcellulose, Füllstoffe wie z.B. Laktose, Saccharose, Mannit, Maisstärke, mikrokristalline Cellulose oder Calciumhydrogenphosphat, Schmiermittel wie z.B. Stearinsäure, Polyethylenglykol,

Magnesiumstearat, Talk oder Siliciumdioxid, Sprengmittel wie Kartoffelstärke, Natriumstärkeglykolat oder Natriumcarboxymethylcellulose und insbesondere die bekannten Superdesintegrationsmittel und gegebenenfalls Benetzungsmittel wie z.B. Natriumlaurylsulfat. Tabletten, Pellets oder Kapseln können auf an sich bekannte Art und Weise beschichtet werden (z.B. mit einem wasserlöslichen oder einem enterischen Überzug) oder sie können unbeschichtet vorliegen. Bevorzugt sind beschichtete Tabletten.

Weiterhin können die Arzneimittel, in einer dem Fachmann bekannter Weise, als flüssige Zubereitungen für die orale Verabreichung vorliegen. Flüssige Zubereitungen für die orale Verabreichung können beispielweise als wäßrige oder ölige Lösungen, Sirupe, Elixiere, Emulsionen oder Suspensionen vorliegen. Es ist auch möglich, daß Formulierungen als Trockenprodukt für die Rekonstitution mit einem geeigneten Lösemittel, insbesondere Wasser, vorliegen. Auch die Herstellung derartiger flüssiger Zubereitungen ist bekannt, und es können gegebenenfalls übliche Zusatzstoffe wie z.B. Suspensionsmittel wie Sorbit, Cellulosederivate, Glukose, Zuckersirup, Gelatine, Aluminiumstearatgel oder hydrierte Speisefette, Emulgatoren wie Lecithin, Gummi arabicum oder Sorbitanmonooleat, nicht-wäßrige Träger wie Mandelöl, ölige Ester, Ethylalkohol oder fraktionierte Pflanzenöle, Konservierungsmittel wie Methyl- oder Propyl-para-hydroxybenzoat oder Sorbinsäure, Puffer, Geschmacks- und Aromamittel, Farb- und Süßstoffe vorhanden sein.

Erfindungsgemäße Arzneimittel können auch als Zubereitungen für die Injektion, in an sich bekannter Art und Weise formuliert sein. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Zubereitungen für die Injektion, insbesondere für die intravenöse, intramuskuläre, subkutane, intrathekale oder intrakraniale Injektion, die geeigneterweise in Einheitsdosisform wie Ampullen oder in Mehrfachdosisbehältern vorliegen. Gegebenenfalls enthalten die Formulierungen einen üblichen Konservierungsstoff und weitere übliche Hilfsmittel. Weiterhin können die erfindungsgemäßen Arzneimittel auch als Suspensionen, Lösungen oder Emulsionen in öligen oder wäßrigen Trägern in einer dem Fachmann bekannter Weise zubereitet sein. Beispielsweise können die Zubereitungen in Form von Suspensionen, Lösungen oder Emulsionen in öligen oder wäßrigen Trägern vorliegen und übliche Hilfsstoffe wie Suspendier-, Stabilisierungs- und/oder Dispersionsmittel und/oder Mittel zur Einstellung der Tonizität enthalten. Auch hier ist es wiederum möglich, daß das Mittel als trockenes Pulver zur Rekonstitution in einem geeigneten Träger vorliegt.

Als intranasale Arzneimittel können flüssige Sprays, Nasentropfen oder Schnupfpulver genannt werden.

Soll die Verabreichung durch Inhalation erfolgen, werden die Verbindungen beispielsweise als Aerosolspray zur Verfügung gestellt. Beispielsweise können die erfindungsgemäßen Verbindungen oder Extrakte unter Verwendung geeigneter Treibmittel in unter Druck stehenden Packungen vorliegen. In diesem Fall wird die Packung auch eine geeignete Dosiervorrichtung enthalten. Kapseln oder Patronen aus beispielsweise Gelatine für die Verwendung in einer Inhalationsvorrichtung oder einer Insufflationsvorrichtung können auf übliche Art und Weise so zubereitet werden, daß ein Pulvergemisch aus einer erfindungsgemäß verwendeten Verbindung und einem geeigneten Pulvergrundstoff wie Laktose oder Stärke verwendet wird.

Beispiele für geeignete Formulierungen und Verfahren zu deren Herstellung finden sich in der DE-A 44 44 288 und der DE-A 44 45 728, auf die insoweit vollinhaltlich Bezug genommen wird. Insbesondere wird auf die Beispiele aus der DE-A 44 44 288 Bezug genommen. Erfindungsgemäß können die Arzneimittel in entsprechender Art und Weise formuliert werden.

Die neuroprotektive Wirkung von Weihrauchextrakt, der Boswellinsäure enthält, auf das Infarkt volumen nach experimentell induzierter transientser fokaler zerebraler Ischämie (Schlaganfall) wurde wie folgt überprüft.

#### Experimentelle Induktion einer fokalen Ischämie durch intrazerebrale Mikroinjektion von Endothelin 1 in die Nähe der mittleren Zerebralarterie (eMCAO)

Sprague Dawley Ratten (250-280g) werden unter Halothan-Inhalationsnarkose in eine Kopf-Stereotaxie eingespannt und die Haut im Schädelbereich geöffnet. Mittels Zahnarztbohrer wird ein Loch (1 mm Durchmesser) in den Schädelknochen entsprechend der Koordinaten: 0,90 mm anterior Bregma, 5,2 mm lateral zur satura sagittalis, gebohrt. Eine Hamiltonspritze wird nun von der Dura mater 7,5 mm tief in das Gehirn abgesenkt und 3 µl (90 pmol) Endothelin 1 in die Nähe der mittleren Zerebralarterie injiziert. Endothelin 1 wirkt vasokonstriktiv, wodurch das Gefäß verschlossen und damit der Schlaganfall induziert wird. Nach 5 Minuten wird die Spritze entfernt und die Haut über dem

Schädelknochen zugenäht. Während der gesamten Operation werden die Tiere normotherm gehalten.

#### Versuchsgruppen:

Gruppe 1: (n=8) eMCAO und Weihrauchextrakt (10 mg/kg, intraperitoneal i.p. Injektion) 2 h vor Induktion der Ischämie, 6 h (10 mg/kg, i.p.) nach der Reperfusion, am 3. Tag (10 mg/kg, i.p.) und am 6. Tag (10 mg/kg, i.p.).

Gruppe 2: (n=8) eMCAO und Lösungsmittel (0,9 % NaCl mit 10 % Ethanol) i.p. Injektion wie in Gruppe 1 beschrieben.

Gruppe 3: (n=8) scheinoperierte Kontrollgruppe.

Gruppe 4: (n=8) mechanische Läsion induziert durch den Stichkanal der Hamiltonspritze.

#### Bestimmung des Infarktvolumens:

Nach einer Überlebenszeit von 7 Tagen werden die Tiere in tiefer Pentobarbital-Narkose mit 4 % Paraformaldehyd in 0,1 M Phosphatpuffer perfusionsfixiert. Die Hirne werden entnommen und in einer Rattenhirn-Matrix werden 1 mm dicke Koronalschnitte angefertigt. Nach Kryoprotektion in 30 % Sucrose werden 20 µm dicke Kryostatschnitte hergestellt, auf Objektträger aufgezogen und mit Toluidin Nissl gefärbt. Durch Verwendung eines Lichtmikroskops (Nikon, Eclipse TE 3000) mit Bildanalyse-Software Lucia version 4.2.1. wird das kortikale und striatale Infarktareal bestimmt und das Infarktvolumen durch Multiplikation mit der Schnittdicke errechnet. Die Daten werden mittels Student's t-Test auf statistische Signifikanz analysiert.

#### Ergebnisse:

Der Verschluss der mittleren Zerebralarterie führt zum Absterben von Nervenzellen in den Hirnregionen Kortex und Striatum. 7 Tage nach Induktion einer zerebralen Ischämie und paralleler Gabe von Weihrauchextrakt ist eine deutliche und signifikante Verringerung des Infarktvolumens verglichen mit der unbehandelten Kontrollgruppe zu beobachten. Dieser Befund ist überraschend und neuartig.

Damit ist belegt, daß durch die erfindungsgemäß hergestellten Arzneimittel die Schädigung zerebralen Gewebes und daraus resultierende neurologische Auffälligkeiten in Folge einer Ischämie vermindert werden kann bzw. daß einer solchen Schädigung vorgebeugt werden kann.



Die neuroprotektive Wirkung von Weihrauchextrakt, der Boswellinsäure enthält, auf Hirnverletzungen wurde wie folgt überprüft.

#### Experimentelle Induktion einer traumatischen Hirnverletzung

Zunächst wurde Versuchstieren nach der sogenannten "fluid percussion"-Methode experimentell eine traumatische Hirnverletzung induziert. Hierzu wurden Sprague Dawley Ratten (250 bis 280 g) unter Halothan-Inhalationsnarkose in eine Kopf-Stereotaxie eingespannt, und die Haut wurde im Schädelbereich geöffnet. Mittels eines Zahnarztbohrers wird ein 5 mm großes Loch (Durchmesser) in den Schädelknochen der rechten Kalotte zwischen Bregma und Lambda gebohrt, wobei die Dura mater intakt bleibt. Über einen mit isotonischer Kochsalzlösung gefüllten Plexiglaszylinder, der mit dem Trepanationsloch verbunden ist, lenkt ein definiertes Metallgewicht den Bolzen des Plexiglaszylinders aus. Dies verursacht eine rasche intrakranielle Druckerhöhung und somit eine Verletzung kortikaler und striataler Hirnareale. Nach der Induktion der traumatischen Hirnverletzung wird die Haut über dem Schädelknochen zugenäht. Während der gesamten Operation wurden die Tiere normotherm gehalten.

#### Versuchsgruppen:

Es wurden vier Versuchsgruppen aus jeweils acht Versuchstieren gebildet, wobei die Gruppe 1 zwei Stunden vor der Induktion der Ischämie, sechs Stunden nach der Reperfusion, am dritten Tag nach der Operation und am sechsten Tag nach der Operation jeweils 10 mg/kg Weihrauchextrakt intraperitoneal verabreicht erhielten. Die Gruppe 2 erhielt statt Weihrauchextrakt eine wässrige Lösung mit 10% Ethanol und 0,9% Natriumchlorid intraperitoneal verabreicht, wobei das gleiche Verabreichungsschema wie bei der Gruppe 1 verwendet wurde. Die Gruppe 3 erhielt keine Behandlung, weder mit Weihrauchextrakt noch mit Lösungsmittel, und die Gruppe 4 war eine Kontrollgruppe, bei der keine Ischämie induziert wurde.

#### Bestimmung des Traumavolumens:

Nach einer Überlebenszeit von sieben Tagen wurden die Tiere in tiefer Pentobarbitalnarkose mit 4% Paraformaldehyd in 0,1 M Phosphatpuffer perfusionsfixiert, und das Infarktvolumen wurde bestimmt. Hierzu wurden die Gehirne entnommen, und in einer Rattenhirn-Matrix wurden 1 mm dicke Koronalschnitte angefertigt. Nach einer Kryoprotektion in 30% Sucrose wurden 20 µm dicke Kryostatschnitte hergestellt, auf einen

Objekträger aufgezogen und mit Toluidin Nissl angefärbt. Durch Verwendung eines Lichtmikroskops (Nikon, Eclipse TE 3000) mit Bildanalyse-Software Lucia Version 4.2.1 wurde das kortikale und striatale Traumaareal bestimmt, und das Traumavolumen wurde durch Multiplikation mit der Schnittdicke errechnet. Die Daten wurden mittels Student's t-Test auf statistische Signifikanz analysiert.

#### Ergebnisse:

Es zeigte sich, daß das experimentell induzierte Hirntrauma zum Absterben von Nervenzellen in den Hirnregionen Kortex und Striatum führte. Sieben Tage nach Induktion des Hirntraumas und Gabe von Weihrauchextrakt ist allerdings im Vergleich mit der unbehandelten Kontrollgruppe eine deutliche und signifikante Verringerung der Trauma-induzierten Läsionen zu beobachten.

Damit ist belegt, daß durch die erfindungsgemäß hergestellten Arzneimittel die Schädigung zerebralen Gewebes und daraus resultierende neurologische Auffälligkeiten in Folge eines Schädel/Hirntraumas vermindert werden kann bzw. daß einer solchen Schädigung vorgebeugt werden kann.

**Patentansprüche:**

1. Verwendung von Weihrauch, Weihrauchextrakten, in Weihrauch enthaltenen Substanzen, ihren physiologisch annehmbaren Salzen, ihren Derivaten und deren physiologisch annehmbaren Salzen, reiner Boswellinsäure, eines physiologisch annehmbaren Salzes der Boswellinsäure, eines Derivats der Boswellinsäure, eines Salzes eines Derivats der Boswellinsäure oder einer Boswellinsäure-enthaltenden pflanzlichen Zubereitung zur Herstellung eines Arzneimittels zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung von Schädel/Hirntrauma und/oder zerebraler Ischämie.
2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die zerebrale Ischämie als Folge von Schlaganfall, Herzinfarkt oder eines operativen Eingriffs auftritt.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß Weihrauch oder ein Boswellinsäure-enthaltender pflanzlicher Extrakt verwendet wird.
4. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß eine Keto-Boswellinsäure, insbesondere 3-O-Acetyl-11-keto- $\beta$ -Boswellinsäure oder 11-Keto- $\beta$ -Boswellinsäure, ein physiologisch annehmbares Salz einer Keto-Boswellinsäure, ein Derivat einer Keto-Boswellinsäure, ein Salz eines Derivats einer Keto-Boswellinsäure oder ein eine Keto-Boswellinsäure-enthaltender pflanzlicher Extrakt für die Herstellung des Arzneimittels verwendet wird.
5. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß eine Tirucallensäure, ein weiteres Triterpen oder ein Salz oder Derivat davon oder ein eine Tirucallensäure, ein weiteres Triterpen oder ein Salz oder Derivat davon enthaltender pflanzlicher Extrakt für die Herstellung des Arzneimittels verwendet wird.
6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß ein Extrakt aus dem Harz von *Boswellia serrata* zur Herstellung des Arzneimittels eingesetzt wird.

7. Verwendung der Hydrierungsprodukte von Weihrauchextrakten, in Weihrauch enthaltenen Substanzen, ihren physiologisch annehmbaren Salzen, ihren Derivaten und deren physiologisch annehmbaren Salzen, reiner Boswellinsäure, eines physiologisch annehmbaren Salzes der Boswellinsäure, eines Derivats der Boswellinsäure, eines Salzes eines Derivats der Boswellinsäure oder einer Boswellinsäure-enthaltenden pflanzlichen Zubereitung zur Herstellung eines Arzneimittels zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung von zerebraler Ischämie, Schädel/Hirntrauma und/oder Alzheimer-Krankheit.
8. Verwendung nach Anspruch 7, wobei das Arzneimittel zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Alzheimer-Krankheit eingesetzt wird.
9. Verwendung nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Hydrierungsprodukt eines Boswellinsäure-enthaltenden pflanzlichen Extrakts verwendet wird.
10. Verwendung nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß ein hydriertes Extrakt aus dem Harz von *Boswellia serrata* zur Herstellung des Arzneimittels eingesetzt wird.
11. Verwendung nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Hydrierungsprodukt von Boswellinsäure, eines physiologisch annehmbaren Salzes der Boswellinsäure, eines Derivats davon, eines Salzes eines Derivats der Boswellinsäure oder einer Boswellinsäure-enthaltenden pflanzlichen Zubereitung verwendet wird.
12. Verwendung nach einem der Ansprüche 7 bis 11, wobei das Hydrierungsprodukt Dihydroboswellinsäure ist.
13. Verwendung nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Hydrierungsprodukt ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus  $\beta$ -Dihydroboswellinsäureacetat,  $\beta$ -Dihydroboswellinsäureformiat,  $\beta$ -Dihydroboswellinsäuremethylester, Acetyl- $\beta$ -dihydroboswellinsäure,  $\alpha$ -Dihydroboswellinsäure, Acetyl- $\alpha$ -dihydroboswellinsäure und Formyl- $\alpha$ -dihydroboswellinsäure.

14. Verwendung nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß eine Keto-Dihydroboswellinsäure, insbesondere Acetyl-11-keto- $\beta$ -dihydroboswellinsäure, 11-Keto- $\beta$ -dihydroboswellinsäure oder Formyl-11-keto- $\beta$ -dihydroboswellinsäure, ein physiologisch annehmbares Salz einer Keto-Dihydroboswellinsäure, ein Derivat einer Keto-Dihydroboswellinsäure, ein Salz eines Derivats einer Keto-Dihydroboswellinsäure oder ein hydrierter Keto-Boswellinsäure-enthaltender pflanzlicher Extrakt für die Herstellung des Arzneimittels verwendet wird.
15. Verwendung nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß ein Hydrierungsprodukt von Tirucallensäure, ihr Salz oder ein Derivat davon oder ein hydrierter Tirucallensäure-enthaltender pflanzlicher Extrakt für die Herstellung des Arzneimittels verwendet wird.
16. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß das Arzneimittel für die intraperitoneale, orale, bucale, rektale, intramuskuläre, topische, subkutane, intraartikuläre, intravenöse, intrathekale oder intrakraniale Verabreichung ausgestaltet ist.
17. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß das Arzneimittel als Tablette oder Lösung vorliegt.